



## Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan

Eka Setiadi<sup>✉</sup>, Endah Peniati, R. Susanti

Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang, Indonesia

### Info Artikel

Diterima: 1 September 2020  
Disetujui: 30 September 2020  
Dipublikasikan: 15 November 2020

**Keywords:** Hyperglycemia, blood sugar levels, pancreatic histopathology, aloe vera bark extract.

Hiperglikemia, kadar gula darah, histopatologi pankreas, ekstrak kulit lidah buaya.

### Abstract

*Diabetes mellitus is caused because the pancreas does not produce enough insulin or insulin resistance occurs. As a result, the concentration of glucose in the blood increases (hyperglycemia). Aloe vera extract (EKLB) contains active compounds (flavonoids, alkaloids, tannins, saponins, and phenolics), which have the potential to reduce blood sugar levels (KGD) and improve the histopathology of rat pancreas. This study aims to determine the effect of aloe vera skin extract on decreasing blood sugar levels and improve histopathology of rat pancreas induced by alloxan. This research is an experimental study using a randomized design complete with Randomized Design Post Test. A total of 25 rats were divided into 5 groups, namely K (-) normal groups who were fed standard food and drink. K (+) positive control group induced by alloxan 120 mg / kgBB. KP I, KP II and KP III were alloxan induced groups of 120 mg / kgBB and were treated with EKLB with doses of 87.5, 175 and 350 mg / kgBB respectively. The treatment was carried out for 28 days. Blood glucose levels were measured on day 0 as preliminary data, then on days 4-7 after induction. On the 29th day measured the KGD of the rat after EKLB treatment and made histopathological preparations for rat pancreas. The KGD data obtained were tested with one way Anova with a 95% confidence level followed by the Tukey HSD test. While the data from pancreatic histopathology observation were tested using Kruskal-Wallis and continued with Mann-Whitney. The results of the statistical test showed that the KGD and pancreatic histopathology picture of the K (+) group were significantly different from the treatment group. In the KP III group had KGD and pancreatic histopathology was not significantly different from K (-). It can be concluded that the administration of aloe vera skin extract for 28 days in hyperglycemic rats had an effect on KGD and histopathology of rat pancreas.*

### Abstrak

Diabetes melitus disebabkan karena pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau terjadi resistensi insulin. Akibatnya konsentrasi glukosa di dalam darah meningkat (hiperglikemia). Ekstrak kulit lidah buaya (EKLB) memiliki kandungan senyawa aktif (flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan fenolik), yang berpotensi menurunkan kadar gula darah (KGD) dan memperbaiki gambaran histopatologi pankreas tikus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit lidah buaya terhadap penurunan kadar gula darah dan memperbaiki gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan rancangan acak lengkap dengan Post Test Randomized Design. Sebanyak 25 ekor tikus dibagi 5 kelompok, yaitu K (-) kelompok normal yang diberi makan dan minum standar. K (+) kelompok kontrol positif yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB. KP I, KP II dan KP III adalah kelompok yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB dan diberi perlakuan EKLB dengan dosis berturut-turut 87,5, 175 dan 350 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 28 hari. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0 sebagai data awal, kemudian pada hari ke 4-7 setelah induksi. Pada hari ke-29 mengukur KGD tikus setelah perlakuan EKLB dan membuat preparat histopatologi pankreas tikus. Data KGD yang diperoleh diuji dengan one way Anova dengan taraf kepercayaan 95% dilanjut dengan uji Tukey HSD. Sedangkan data hasil pengamatan histopatologi pankreas diuji menggunakan Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan Mann-Whitney. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa KGD dan gambaran histopatologi pankreas kelompok K (+) berbeda nyata dengan kelompok perlakuan. Pada kelompok KP III memiliki KGD dan gambaran histopatologi pankreas tidak berbeda nyata dengan K (-). Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit lidah buaya selama 28 hari pada tikus hiperglikemia berpengaruh KGD dan gambaran histopatologi pankreas tikus.

© 2020 Universitas Negeri Semarang

<sup>✉</sup> Alamat korespondensi:

Gedung D6 Lt.1 Jl Raya Sekaran Gunugpati, Semarang  
E-mail: setiadieka10@gmail.com

p-ISSN 2252-6277  
e-ISSN 2528-5009

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolismik menahun yang disebabkan karena pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Akibatnya konsentrasi glukosa di dalam darah meningkat (hiperglikemia). Insulin merupakan hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah (Kemenkes 2014).

Prevalensi diabetes melitus tipe 2 cenderung mengalami peningkatan di berbagai penjuru dunia. Tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus di dunia sebanyak 371 juta jiwa, diabetes melitus tipe 2 sebanyak 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus dan hanya 5% dari jumlah tersebut yang menderita diabetes melitus tipe 1 (Fatimah 2015). Data IDF (*International Diabetes Federation*) tahun 2013, angka tersebut mengalami kenaikan, di seluruh dunia terdapat 382 juta orang hidup dengan diabetes. Diperkirakan dari 382 juta orang tersebut, 175 juta diantaranya belum terdiagnosis, sehingga terancam berkembang progresif menjadi komplikasi bila tanpa disadari dan tanpa pencegahan (Kemenkes 2014). Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2008 menunjukkan prevalensi DM di Indonesia sebesar 57% (Fatimah 2015).

Pada penderita diabetes melitus tipe 2, insulin tetap dihasilkan dalam jumlah normal, namun insulin tidak bekerja dengan baik atau terjadi resistensi insulin karena reseptor insulin pada membran sel berkurang atau strukturnya berubah (Stumvoll *et al.* 2005). Jung *et al.* (2006) melaporkan bahwa resistensi insulin berkontribusi terhadap peningkatan pelepasan glukosa di hati dan menurunkan pengambilan (*uptake*) glukosa ke dalam jaringan adipose. Kondisi seperti ini dapat menyebabkan hiperglikemia dan kegagalan pembentukan glikogen. Akibatnya, kadar gula darah meningkat (Widowati 2008).

Salah satu upaya untuk mengontrol kadar glukosa darah adalah dengan mengkonsumsi obat herbal. Pada saat ini pengobatan herbal lebih diminati masyarakat karena menggunakan bahan-bahan alam dan memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern. WHO juga merekomendasikan penggunaan obat herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan penyakit kanker, penyakit kronis dan penyakit degeneratif (Lusia 2006). Pada tahun 1980 WHO merekomendasikan agar dilakukan penelitian terhadap tanaman yang memiliki efek farmakologi, karena pemakaian obat modern kurang aman (Muhtadi *et al.* 2013).

Lidah buaya merupakan salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat antidiabetes (Grover 2002). Lidah buaya merupakan famili Liliaceae (Chinchilla *et al.* 2013), bersifat fungsional karena dari tanaman tersebut dapat dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit (Yuza *et al.* 2014). Daun lidah buaya dapat berfungsi sebagai anti-inflamasi, antijamur, antibakteri, regenerasi sel dan hepatoprotektif (Gibson *et al.* 2014). Lidah buaya mengandung beberapa komposisi antara lain asam amino, anthraquinon (aloin A dan B, *aloe emodin*, barbaloin, resistanol), enzim (katalase, peroksidase, selulase, lipase), hormon (auksin dan giberelin), mineral (Ca, Cr, Fe, Mg, Mn, K, Na, Zn), vitamin (A, C, E, D, *choline*, B<sub>12</sub>), karbohidrat (monosakarida, *glukomanan*, *acemanan*), sterol, lektin, saponin dan lignin (Akev *et al.* 2015).

Lidah buaya kebanyakan hanya dimanfaatkan pada bagian daging (jel) nya saja, sedangkan bagian kulit lidah buaya jarang dimanfaatkan dan hanya dianggap sebagai limbah. Kulit lidah buaya ternyata memiliki kandungan beberapa senyawa aktif antara lain saponin (Narsih *et al.* 2012), glycosides, flavonoid, alkaloid, tanin dan fenolik (Moniruzzaman *et al.* 2012). Kandungan senyawa aktif kulit lidah buaya tersebut dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan untuk menurunkan kadar gula darah dan memperbaiki kerusakan sel beta pankreas.

Hasil penelitian Erdiansyah *et al.* (2015) mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak air lidah buaya dan ekstrak etanol lidah buaya memiliki efek hipoglikemik terhadap mencit model diabetik. Hasil skrining fitokimia oleh Gibson *et al.* (2014) ekstrak etanol lidah buaya mengandung metabolit sekunder flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan sterol. Hasil penelitian Aria *et al.* (2014) menunjukkan bahwa ekstrak daun lidah buaya diketahui mengandung senyawa fenolik, flavonoid, terpenoid, dan saponin. Salah satu senyawa antioksidan adalah flavonoid.

Berdasarkan penjelasan di atas, perlu dilakukan penelitian mengenai kandungan senyawa bioaktif ekstrak kulit lidah buaya serta efeknya terhadap penurunan kadar gula darah dan perubahan gambaran histopatologi pankreas tikus.

## METODE

Penelitian dilakukan di Laboratorium Fisiologi Hewan dan Laboratorium Biokimia Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2016-Januari 2017. Perhitungan kadar gula darah dilaksanakan di Laboratorium Fisiologi Hewan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang. Pembuatan preparat dilaksanakan di FKH UGM dan pemeriksaan preparat dilaksanakan di Laboratorium Waspada Semarang.

Penelitian ini menggunakan desain *Post Test Control Group Design*. Tikus jantan sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing 5 ekor, yaitu K (-) (kontrol negatif/normal), K (+) (kontrol positif), KP I (dosis 87,5 mg/kgBB), KP II (dosis 175 mg/kgBB) dan KP III (dosis 350 mg/kgBB).

### Pengukuran kadar gula darah

Kadar glukosa darah tikus percobaan ditentukan dengan metode *glucose oxidase biosensor*, menggunakan alat gluko meter *GlucoDr* model AGM-2100 (Allmedicus Co Ltd., Korea). Darah diambil melalui ujung ekor tikus yang sebelumnya dibersihkan dengan alkohol 70%, kemudian diurut perlahan-lahan kemudian ujung ekor dipotong menggunakan gunting. Darah yang keluar kemudian disentuhkan pada strip glukometer. Kadar glukosa darah akan terbaca di layar *GlucoDr* setelah 5 detik dan kadar glukosa darah dinyatakan dalam mg/dl (Suarsana *et al.* 2010). Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0 sebagai data awal. Kemudian pada hari ke 4-7 setelah induksi mengukur kadar glukosa darah dengan glucotest untuk mendapatkan kondisi hiperglikemia dengan kadar  $\geq 126$  mg/dl dan kadar glukosa darah kembali diukur setelah 28 hari perlakuan sebagai data akhir.

### Pemeriksaan gambaran Histologi Pankreas

Pemeriksaan gambaran histologi dilakukan untuk mengetahui perbedaan gambaran struktur jaringan pankreas pada masing-masing perlakuan. Pemeriksaan gambaran histologi jaringan pankreas menggunakan metode pewarnaan Hematoxylin-Eosin. Preparat histopatologi pankreas diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x dan dicatat perubahan mikroskopik yang ditemukan pada 5 lapang pandang. Preparat histopatologi pankreas diamati dan diskoring berdasarkan kategori berikut:

Keterangan : Skor 0 yaitu tidak ada nekrosis sel pankreas, skor 1 yaitu  $\frac{1}{4}$  total nekrosis sel pankreas, skor 2 yaitu  $\frac{1}{2}$  total nekrosis sel pankreas, skor 3 yaitu  $\frac{3}{4}$  total nekrosis sel pankreas dan skor 4 yaitu nekrosis seluruh sel pankreas (Dharma *et al.* 2015). Analisis data dari kadar gula darah yaitu tahap pertama adalah (uji normalitas dan homogenitas). Uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui apakah data yang diperoleh terdistribusi normal atau tidak, data dikatakan terdistribusi normal bila  $P>0,05$ . Data yang terdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan analisis menggunakan *One-way ANOVA* untuk menguji perbedaan *mean* (rata-rata) data lebih dari dua kelompok dan dilanjutkan dengan uji Tukey HSD. Analisis statistic dibantu dengan Program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) for Windows versi 23. Nilai signifikan dalam penelitian ini apabila variabel yang dianalisa memiliki  $P<0,05$  (Dahlan 2014).

Data hasil pengamatan histopatologi dikumpulkan dan dianalisis secara statistik, pertama adalah uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui apakah data yang diperoleh terdistribusi normal atau tidak, data dikatakan terdistribusi normal bila  $P>0,05$ . Apabila varian/kelompok terdistribusi tidak normal dan tidak homogen, dilanjutkan dengan menggunakan metode statistik non parametrik (uji Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney). Jika data yang diperoleh memiliki varian/kelompok terdistribusi normal dan homogen, dilanjutkan dengan menggunakan metode parametrik yaitu uji Anova dilanjutkan dengan uji Tukey HSD (Akrom *et.al* 2014). Nilai signifikan dalam penelitian ini apabila variabel yang dianalisa memiliki  $P<0,05$  (Dahlan 2014).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kadar Gula Darah Tikus

Pemberian ekstrak kulit lidah buaya selama 28 hari terhadap kadar gula darah tikus yang diinduksi aloksan, didapatkan rerata kadar gula darah pada (Tabel 1).

**Tabel 1.** Rerata kadar gula darah tikus yang telah diinduksi aloksan dan diberi ekstrak kulit lidah buaya

Kelompok	Perlakuan Aloksan	KGD		KGD Setelah Induksi Aloksan	KGD Setelah Perlakuan EKLB
		Awal	Setelah		
K-	—	87,8 <sup>a</sup>	91,8 <sup>a</sup>	97,6 <sup>a</sup>	
K+	120 mg/kgBB	91,8 <sup>a</sup>	191 <sup>b</sup>	191,2 <sup>b</sup>	
P I	120 mg/kgBB + ekstrak kulit lidah buaya	87,5	93 <sup>a</sup>	195,8 <sup>b</sup>	158,6 <sup>c</sup>
	mg/kgBB				
P II	120 mg/kgBB + ekstrak kulit lidah buaya	175	92,8 <sup>a</sup>	197,2 <sup>b</sup>	137,2 <sup>d</sup>
	mg/kgBB				
P III	120 mg/kgBB + ekstrak kulit lidah buaya	350	94,6 <sup>a</sup>	195,8 <sup>b</sup>	104,6 <sup>a</sup>
	mg/kgBB				

Keterangan: Huruf superskrip yang tidak sama pada satu kolom menunjukkan berbeda signifikan dengan taraf ketelitian  $\alpha < 0,05$ .

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok K- memiliki rerata kadar gula darah terendah 87,8, 91,8, dan 97,6 mg/dl. Pada kelompok ini merupakan kelompok normal tanpa induksi aloksan dan ekstrak kulit lidah buaya. Kelompok P III memiliki rerata tertinggi pada pengujian gula darah normal sebesar 94,6. Sedangkan pada pengujian kadar gula darah setelah diinduksi aloksan nilai rerata tertinggi pada P II sebesar 197,2. Sementara kelompok K+ memiliki rerata kadar gula darah tertinggi sebesar 191,2 mg/dl. Kelompok ini merupakan kelompok yang diinduksi aloksan tanpa pemberian ekstrak kulit lidah buaya.

Berdasarkan hasil uji normalitas data bahwa kadar gula darah awal, setelah diinduksi aloksan, dan setelah perlakuan EKLB data berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) dan memiliki varian data yang homogen ( $p > 0,05$ ) kecuali kadar gula darah awal. Hasil uji *one way anova* menunjukkan bahwa kadar gula darah tikus awal tidak berpengaruh signifikan terhadap kenaikan kadar gula darah (normal tanpa diberi perlakuan). Kadar gula darah setelah induksi aloksan berpengaruh signifikan terhadap kenaikan kadar gula darah tikus. Pemberian ekstrak kulit lidah buaya berpengaruh terhadap kadar gula darah tikus hiperglikemik. Oleh karena itu dilakukan uji lanjut Tukey HSD.

Berdasarkan uji Tukey HSD, yaitu pada kadar gula darah awal tikus, tidak terdapat perbedaan nyata antara kelompok K+ dan kelompok perlakuan. sedangkan pada kadar gula darah setelah induksi aloksan, terdapat perbedaan nyata pada K- (normal), namun tidak terdapat perbedaan nyata pada kelompok K+, P I, P II, dan P III. Pada kadar gula drah setelah induksi ekstrak kulit lidah buaya, kelompok P III yang diberi dosis ekstrak kulit lidah buaya sebesar 350 mg/kgBB menunjukkan kadar gula darah sama (tidak berbeda nyata) dengan kelompok K- (normal).

### Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus

Pemberian ekstrak kulit lidah buaya selama 28 hari terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan, didapatkan rerata hasil skoring seperti pada (Tabel 6).

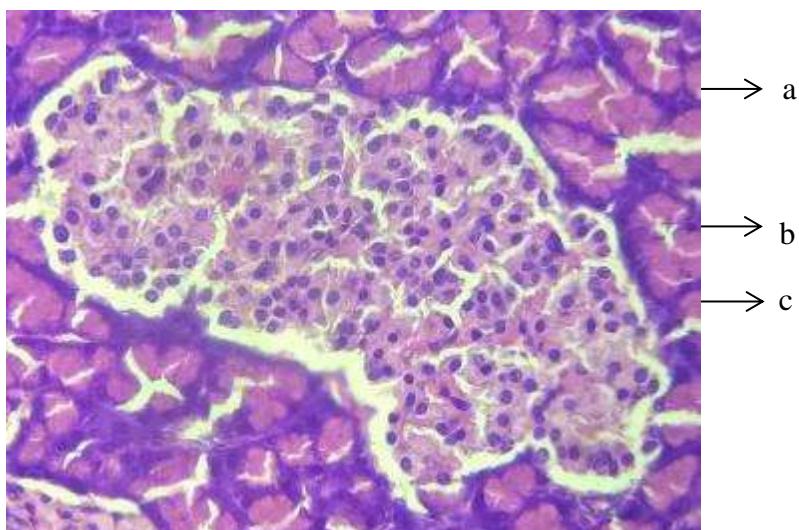
**Tabel 2.** Rerata hasil skoring gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak kulit lidah buaya

KELOMPOK	Tikus ke-					Total rerata
	1	2	3	4	5	
K- Kontrol negatif	0	0	0	0	0	0
K+ Kontrol positif	3,4	3,8	3,8	3,6	3,6	3,6
P I Dosis 87,5 mg/kg BB/hari	2,4	2,4	2,6	2,6	2,2	2,4
P II Dosis 175 mg/kg BB/hari	1,8	0,8	2,6	1,8	1,2	1,6
P III Dosis 350 mg/kg BB/hari	1,6	1	0,4	1,2	0,4	0,9

Keterangan: Skor 0 yaitu tidak ada nekrosis sel pankreas, skor 1 yaitu  $\frac{1}{4}$  total nekrosis sel pankreas, skor 2 yaitu  $\frac{1}{2}$  total nekrosis sel pankreas, skor 3 yaitu  $\frac{3}{4}$  total nekrosis sel pankreas dan skor 4 yaitu nekrosis seluruh sel pankreas (Dharma *et al.* 2015).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok K- memiliki rerata hasil skor gambaran histopatologi pankreas terendah 0. Pada kelompok ini merupakan kelompok normal tanpa induksi aloksan dan ekstrak kulit lidah buaya. Sementara kelompok K+ memiliki rerata hasil skor gambaran histopatologi pankreas tertinggi sebesar 3,6 artinya terjadi kerusakan yang sangat parah. Kelompok ini merupakan kelompok yang diinduksi aloksan tanpa pemberian ekstrak kulit lidah buaya.

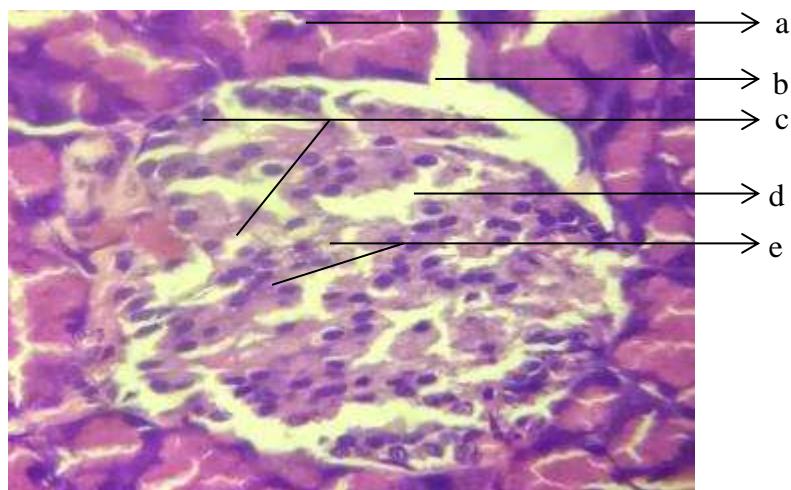
Pada kelompok P I dari hasil pengamatan memiliki rerata hasil skor gambaran histopatologi pankreas sebesar 2,4. Pada kelompok P II memiliki rerata sebesar 1,6. Pada kelompok P III memiliki rerata hasil skor sebesar 0,9. Berdasarkan (Tabel 6), kelompok P III hampir sama dengan kelompok K- (normal). Secara pengamatan histopatologi memiliki gambaran yang paling baik dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. Artinya pemberian ekstrak kulit lidah buaya dapat berpengaruh terhadap kerusakan pankreas tikus yang diinduksi aloksan.



**Gambar 1.** Struktur histologi pankreas tikus kelompok K- dengan perbesaran 10×40 X (Dokumentasi pribadi 2017). (a) Asini serosa, (b) Sel beta pankreas, (c) Rongga interseluler.

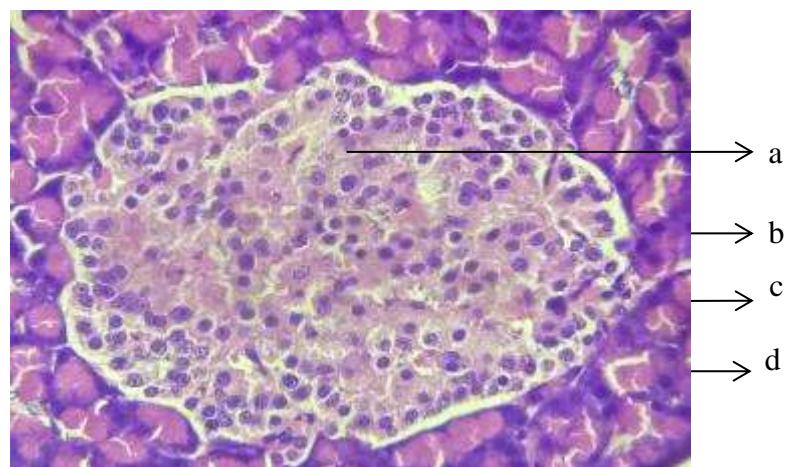
Pada kelompok K- memiliki rerata hasil skor gambaran histopatologi pankreas terendah 0 yaitu tidak ditemukan kerusakan dalam struktur histopatologi sel eksokrin dan pulau langerhans pankreas tikus, dapat dilihat pada (Gambar 1).

Pada kelompok K- atau kontrol negatif tampak terlihat gambaran morfologi dan struktur pulau langerhans normal, sel terdistribusi homogen diseluruh bagian pulau langerhans. Tidak ada kerusakan pada sel maupun pada struktur dari pulau langerhans, struktur dan ukuran terlihat normal tidak terdapat adanya hipertropi pada sel maupun adanya degenerasi dari sel. Hal seperti ini mengindikasikan bahwa islet langerhans dalam keadaan normal atau tidak terjadi nekrosis.



**Gambar 2.** Struktur histologi pankreas tikus kelompok K+ dengan perbesaran 10x40X (Dokumentasi pribadi 2017). a. Nekrosis sel  $\beta$ , inti sel  $\beta$  mengalami karioleksis (fragmentasi inti), b. Sel  $\beta$  mengalami hipertropi, c. Berkurangnya cluster sel  $\beta$  dan peningkatan jaringan ikat, d. Nekrosis sel  $\beta$ , inti sel  $\beta$  mengalami piknosis (pengerutan inti), e. Degenerasi sel berupa vakuola sitoplasma.

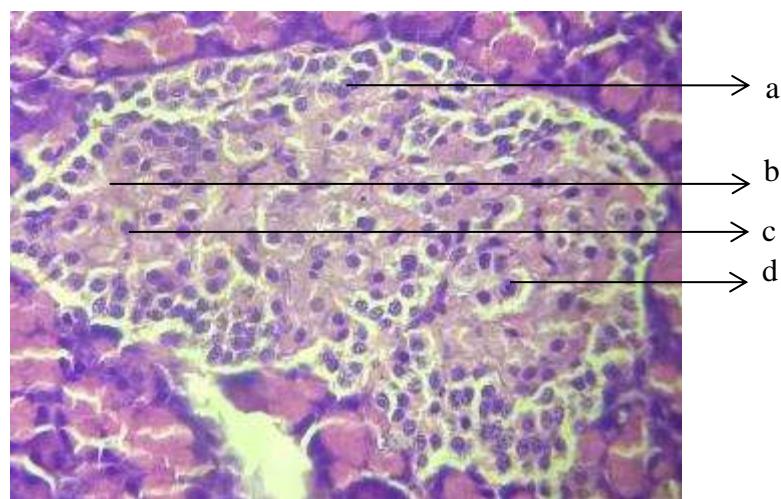
Diduga vakuolasi dari sitoplasma disebabkan oleh tahapan awal dari apoptosis akibat meningkatnya produksi dari stress oksidatif yang diproduksi oleh tingginya aktivitas dari retikulum endoplasma pada sel  $\beta$  sebagai penanda adanya resistensi insulin. Sedangkan peningkatan jumlah jaringan ikat diduga disebabkan oleh aktivasi dari IL-1 $\beta$  yang bersifat mitogen pada aktivitas fibroblast. Keadaan ini sejalan dengan tingginya kadar sitokin inflamatori yang di produksi saat lipid terdeposit tinggi dalam tubuh (Tedgui and Mallat, 2006). Hal ini disebabkan pada kelompok kontrol positif diinduksi aloksan tanpa diberi ekstrak kulit lidah buaya. Hal ini membuktikan bahwa pemberian aloksan dapat merusak sel endokrin pankreas khususnya sel  $\beta$ , sehingga sekresi insulin ke dalam pembuluh darah menurun. Efek senyawa aloksan terhadap sel beta menyebabkan nekrosis dan degenerasi bahkan dilaporkan 40-50% sel  $\beta$  mengalami nekrosis. Hasil penelitian Boudreau dan Beland (2006), bahwa inti sel beta mengalami kariolisis, komponen sitoplasma mengalami disintegrasi, batas-batas sel tidak jelas, dan terdapat masa debris yang mengandung fragmen-fragmen inti serta nekrosis.



**Gambar 3.** Struktur histologi pankreas tikus kelompok P I dengan perbesaran  $10\times40X$  (Dok. Pribadi 2017). a. Sel  $\beta$  mengalami hipertropi, b. Berkurangnya cluster sel  $\beta$  dan peningkatan jaringan ikat, c. Nekrosis inti sel  $\beta$  mengalami piknosis (pengerutan inti). d. Nekrosis inti sel  $\beta$  mengalami karioleksis (fragmentasi inti).

Pada kelompok P I kerusakan yang terjadi tidak begitu parah yang dapat dilihat pada (Gambar 10). Pemberian EKLB pada kelompok P I dengan dosis 87,5 mg/kgBB mampu memperbaiki kerusakan pankreas tikus yang diinduksi aloksan. Derajat kerusakan terlihat berkurang dibandingkan dengan kelompok (K+), tidak adanya vakuola pada sitoplasma, distribusi sel terlihat lebih homogen dibanding dengan kelompok (K+). Pada kelompok ini masih ditemukan sel  $\beta$  pankreas terlihat mengalami peningkatan ukuran (hipertropi) (a), nekrosis sel  $\beta$  pankreas, inti sel  $\beta$  mengalami piknosis (pengerutan inti) (c), dan karioleksis (fragmentasi inti) (d). pada bagian tengah dari pulau langerhans terlihat berkurangnya jumlah cluster sel  $\beta$  dan terjadinya peningkatan jumlah jaringan ikat (b). Hal ini menyebabkan struktur dan bentuk dari pulau langerhans terlihat irregular, tetapi tidak sebanyak pada kelompok (K+). Hal ini disebabkan karena induksi aloksan yang menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas, pada kelompok ini pemberian EKLB dapat memperbaiki keadaan islet langerhans tetapi masih belum sampai seperti keadaan yang normal.

Pemberian EKLB pada kelompok P II dengan dosis 175 mg/kgBB mampu memperbaiki kerusakan pankreas tikus yang diinduksi aloksan jika dibanding dengan kelompok K+ (Gambar 4)

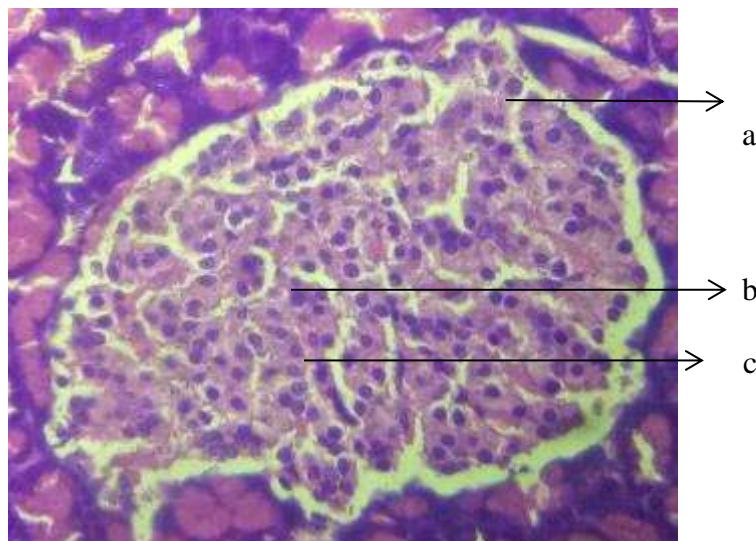


**Gambar 4.** Struktur histologi pankreas tikus kelompok P II dengan perbesaran  $10\times40X$  (Dokumentasi pribadi 2017). a. Nekrosis sel  $\beta$ , inti sel  $\beta$  mengalami karioleksis (fragmentasi inti), b. Berkurangnya cluster sel  $\beta$  dan peningkatan jaringan ikat, c. Nekrosis sel  $\beta$ , inti sel  $\beta$  mengalami piknosis (pengerutan inti), d. Sel  $\beta$  mengalami hipertropi.

Pada kelompok P II tingkat kerusakan gambaran histopatologi yang ditunjukkan sangat rendah, tidak adanya degenerasi sel dan juga penurunan jumlah jaringan ikat namun distribusi sel-sel endokrin di dalam pulau langerhans tidak tersebar secara homogen. Masih ditemukan kerusakan pada islet langerhans karena nekrosis pada inti sel  $\beta$  mengalami karioleksis (fragmentasi inti)(a), piknosis (pengerutan inti) (c). Pada bagian tengah dari pulau langerhans terlihat berkurangnya jumlah cluster sel  $\beta$  dan terjadinya peningkatan jumlah jaringan ikat (b). Pada gambaran histopatologi pankreas, rongga interseluler pada islet langerhans mulai membaik, distribusi sel terlihat lebih homogen dibanding dengan kelompok (K+), keadaan islet langerhans masih belum sampai seperti keadaan yang normal. Perbaikan pulau langerhans pada kelompok P II diikuti dengan terjadinya regenerasi sel pada pulau langerhans yang di tandai dengan adanya sel yang berkoloni dan distribusi sel terlihat lebih homogen.

Pada kelompok P III merupakan kelompok yang secara pengamatan histopatologi memiliki gambaran yang paling baik dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. Pada kelompok ini menunjukkan gambaran histopatologi pankreas yang mendekati normal, menunjukkan pulau langerhans secara mikroskopis mulai membaik yang dapat dilihat pada (Gambar 12).

Gambaran histopatologi pankreas pada kelompok P III dengan pemberian EKLB dosis 350 mg/kgBB menunjukkan kondisi pulau langerhans yang mendekati normal. Masih ditemukan nekrosis pada inti sel  $\beta$  mengalami kariolisis (penghancuran inti) (a), namun lebih sedikit dibanding dengan kelompok perlakuan yang lain



**Gambar 12.** Struktur histologi pankreas tikus kelompok P III dengan perbesaran  $10\times40X$  (Dokumentasi pribadi 2017). a. Nekrosis sel  $\beta$ , inti sel  $\beta$  mengalami kariolisis (penghancuran inti), b. Sel beta pankreas normal, c. Rongga interseluler.

Pada kelompok perlakuan ini tidak terdapat degenerasi sel, sel-sel endokrin terdistribusi homogen di seluruh pulau langerhans, terjadi penurunan jumlah jaringan ikat dan struktur pulau langerhans terlihat mendekati kelompok normal, hal ini menunjukkan terjadinya regenerasi sel di dalam pulau langerhans akibat dari nekrosis sel. Pengurangan jumlah sel nekrosis sejalan dengan regenerasi sel, dimana sel-sel pankreas kelompok perlakuan memperlihatkan adanya peningkatan jumlah sel  $\beta$  pankreas yang di tandai dengan adanya sel  $\beta$  yang berkoloni. Hal ini diduga dipengaruhi oleh meningkatnya jumlah senyawa bioaktif seiring dengan meningkatnya dosis yang diberikan (Prameswari & Widjanarko 2014). Peningkatan dosis yang diberikan mengakibatkan peningkatan jumlah senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak.

#### Uji Kruskal Wallis

Berdasarkan uji normalitas kolmogrov-sminov test (Lampiran 4), menunjukkan bahwa data kelompok K- berdistribusi tidak normal ( $sig < 0,05$ ), sedangkan kelompok K+, P I, P II dan P III berdistribusi normal ( $sig > 0,05$ ). Berdasarkan hasil uji tersebut, maka menggunakan uji non-parametrik yaitu Kruskal Wallis dan dilanjutkan pengujian Mann-Whitney.

Uji Kruskal Wallis digunakan untuk mengetahui perbedaan kerusakan gambaran histopatologi pankreas pada semua perlakuan, dan dilanjutkan pengujian Mann-Whitney utnuk mengetahui perbedaan kerusakan gambaran histopatologi pankreas antar kelompok perlakuan. untuk mengetahui perbedaan kerusakan gambaran histopatologi pankreas tikus pada semua perlakuan.

Berdasarkan hasil perhitungan Kruskal Wallis (Lampiran 4), diperoleh nilai  $X_{hitung} = 21,612$  dengan  $sig 0,000 < 0,05$ , dengan kata lain dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kerusakan gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan antara kelompok K-, K+, P I, P II dan P III.

### Uji lanjut Mann-Whitney

Uji lanjut dilakukan untuk mengetahui kelompok mana saja yang memiliki histopatologi pankreas tikus berbeda. Berikut disajikan deskripsi uji lanjut dengan Mann-Whitney. Berdasarkan (Tabel 7) diperoleh keterangan yaitu terdapat perbedaan gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan antara kelompok K- dan K+, kelompok K- dan kelompok P I, P II dan P III.

Terdapat perbedaan antara K+ dan kelompok P I, P II, P III. Tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan antara kelompok P I dan P II. Terdapat perbedaan antara kelompok P I dan P III. Tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan antara kelompok P II dan P III.

**Tabel 3.** Hasil uji lanjut dengan Mann-Whitney

No	Pengujian	Mann-	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2- tailed)	Kriteria
		Whitney U				
1	K- – K+	0	15	-2.795	0.005	Signifikan
2	K- – P I	0	15	-2.825	0.005	Signifikan
3	K- – P II	0	15	-2.795	0.005	Signifikan
4	K- – P III	0	15	-2.795	0.005	Signifikan
5	K+ – P I	0	15	-2.652	0.008	Signifikan
6	K+ – P II	0	15	-2.627	0.009	Signifikan
7	K+ – P III	0	15	-2.627	0.009	Signifikan
8	P I – P II	6	21	-1.392	0.164	Tidak Signifikan
9	P I – P III	0	15	-2.652	0.008	Signifikan
10	P II – P III	4.5	19.5	-1.687	0.092	Tidak Signifikan

Keterangan: K-: kelompok kontrol negatif, K+: Kelompok kontrol positif,

P I: Kelompok perlakuan 1, P II: Kelompok perlakuan 2, P III: Kelompok perlakuan

3.  $\alpha < 0,05$ .

Hasil penelitian menunjukkan tikus yang telah diinduksi aloksan 120 mg/kgBB melalui IP (*Intra Peritoneal*) mengalami kondisi hiperglikemia yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar gula darah  $\geq 126$  mg/dl (Rahmawati 2014).

Pemberian aloksan berefek pada degradasi sel-sel  $\beta$  pada pulau langerhans, yaitu organ yang bertanggung jawab dalam pembuatan insulin di dalam tubuh (Akrom *et al.* 2014). Hal ini disebabkan karena sel  $\beta$  pankreas mengalami kerusakan akibat induksi aloksan yang bekerja secara spesifik. Mekanisme kerja aloksan dalam merusak pankreas terjadi dengan cara pembentukan senyawa oksigen reaktif yang membentuk radikal superoksida melalui siklus redoks. Melalui siklus redoks akan terbentuk

hidroksil yang sangat reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas secara cepat (Dipa *et al.* 2015). Selain itu, aloksan mengganggu proses oksidasi sel akibat pengeluaran ion kalsium dari mitokondria sehingga terjadi gangguan homeostatis yang menyebabkan matinya sel-sel dari pankreas (Nugroho, 2006).

Aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas karena reseptor insulin terdapat di pankreas, aksinya diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel  $\beta$  Langerhans yang ternyata merusak reseptor insulin disertai dengan kerusakan dari sel  $\beta$  pulau Langerhans pankreas. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut (Nugroho, 2006). Akibat dari kerusakan reseptor insulin dan kerusakan sel  $\beta$  pankreas menyebabkan insulin tidak dapat diproduksi secara normal, hal tersebut dapat menyebabkan glukosa darah tidak dapat diambil dan dimanfaatkan untuk diubah menjadi energi, sehingga kadar glukosa didalam darah menjadi tinggi (Putri *et al.* 2014).

Pemberian ekstrak kulit lidah buaya terhadap tikus wistar yang diinduksi aloksan mampu menurunkan kadar gula darah, hal tersebut disebabkan oleh adanya senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak kulit lidah buaya yang dapat mencegah terjadinya oksidasi pada sel  $\beta$  pankreas, sehingga kerusakan dapat diminimalkan. Senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstrak kulit lidah buaya hasil skrining fitokimia dari penelitian (Gibson *et al.* 2014), ekstrak etanol lidah buaya mengandung metabolit sekunder meliputi flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan sterol. Scalbert *et al.* (2005) menyatakan bahwa senyawa yang termasuk golongan polifenol selain mempunyai aktivitas sebagai antioksidan juga memiliki fungsi biologis yang lain seperti memperbaiki metabolisme glukosa.

Flavonoid memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu meregenerasi sel pada pulau Langerhans. Senyawa flavonoid dapat mengatasi defisiensi insulin, sehingga adanya kandungan flavonoid memberikan efek yang menguntungkan pada keadaan diabetes mellitus yang disebabkan oleh tidak adanya insulin maupun kerusakan reseptor insulin (Dipa *et al.* 2015). Flavonoid dapat menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat dan bertindak menyerupai insulin (*insulinomimetic*), dengan mempengaruhi mekanisme *insulin signaling* (Dewi *et al.* 2011).

Alkaloid terbukti mempunyai kemampuan regenerasi sel  $\beta$  pankreas yang rusak (Arjadi dan Susatyo 2010). Aktivitas antioksidan mampu menangkap radikal bebas yang menyebabkan perbaikan pada kerusakan sel  $\beta$  pankreas penyebab DM 1 (Suryani *et al.* 2013). Dengan adanya perbaikan pada jaringan pankreas, maka terjadi peningkatan jumlah insulin didalam tubuh sehingga glukosa darah akan masuk kedalam sel sehingga terjadi penurunan glukosa darah dalam tubuh.

Tanin diketahui dapat memacu metabolisme glukosa dan lemak sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari. Tanin juga mempunyai aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis. Selain itu, tanin juga berfungsi sebagai *astringent* atau pengkhelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibatnya menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi (Daliamartha 2005).

Saponin dilaporkan menunjukkan efek penurunan glukagon yang dapat meningkatkan penggunaan glukosa, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita DM. Selain itu, beberapa saponin juga ditemukan dapat menstimulasi pelepasan insulin dari isolat islet pankreas tikus (Fitri 2011).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kenaikan kadar glukosa darah hewan uji setelah induksi berhubungan dengan kerusakan organ pankreas. Pada penelitian ini ekstrak kulit lidah buaya dosis 87,5 dan dosis 175 mg/kgBB, mampu menurunkan kadar gula darah setelah induksi aloksan jika dibanding dengan kelompok kontrol positif. Efek penurunan kadar glukosa darah akibat pemberian ekstrak kulit lidah buaya setelah diinduksi aloksan tampak lebih nyata pada dosis 350 mg/kgBB. Pemberian EKLB kelompok perlakuan III memiliki rerata lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan I, II dan tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif. Artinya pemberian EKLB dengan dosis 350 mg/kgBB yang paling efektif menurunkan kadar gula darah dan memperbaiki gambaran histopatologi pankreas dibanding dengan kelompok yang lain.

Pemberian ekstrak kulit lidah buaya pada tikus model diabetes pada penelitian ini mampu menunjukkan perbaikan histopatologis sel pulau langerhans pankreas. kondisi gambaran sel pulau langerhans tikus semakin membaik dan bentuk selnya mulai utuh, hal ini diduga karena adanya senyawa bioaktif yaitu flavonoid dan polifenol (Jian *et al.* 2002). Senyawa bioaktif tersebut dapat bertindak sebagai antioksidan. Aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh ekstrak kulit lidah buaya memiliki aktivitas antioksidan yang sedang dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 152,87 ppm, sehingga mampu memperbaiki sel beta pankreas yang rusak.

Coskum *et al.* (2004) menyatakan bahwa penambahan bahan yang mengandung antioksidan dapat menurunkan radikal bebas dan melindungi islet pankreas dari efek agen diabetogenik. Dengan pemberian suatu antioksidan alkaloid dan flafonoid dapat merangsang pengeluaran insulin dari sel beta pankreas.

## **SIMPULAN**

Pemberian ekstrak kulit lidah buaya pada tikus hiperglikemia secara oral selama 28 hari berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah dan perbaikan gambaran histopatologi pankreas. Pemberian dosis sebesar 350 mg/kgBB menunjukkan kadar gula darah dan menunjukkan gambaran histopatologi pankreas tidak berbeda nyata dengan kelompok normal.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Kami ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu selama penelitian. Khususnya petugas di Laboratorium Fisiologi Hewan dan Laboratorium Biokimia Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang yang telah membantu selama proses penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aria, M., Mukhtar, H. & Mulianti, I. (2014). Uji efek antihiperglikemia ekstrak etanol daun lidah buaya (*Aloe vera* L. Webb) terhadap mencit putih jantan yang diinduksi deksametason. *Scienta*, 4(2), 71-74.
- Arjadi, F. & Susatyo, P. (2010). Regenerasi sel pulau langerhans pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diberi rebusan daging mahkota dewa (*Phaleria macrocarp*). (*Scheff.*) Boerl, 2(2).
- Akrom, Harjanti, P. D., & Armansyah, T. (2014). Efek hipoglikemik ekstrak etanol umbi ketela rambat (*Ipomoea batatas* P) (eeukr) pada mencit swiss yang diinduksi aloksan. *Pharmaciana*, 4(1), 65-76.
- Akev, N., Can, A., Sutlupinar, N., Candoken, E., Ozsoy, N., Ozden, T. Y., Yanardag, R. & Uzen, E. (2015). Twenty years of research on *Aloe vera*. *Pharm Istanbul*, 42(2), 191-215.
- Boudreau, M. D. & Beland, F. A. (2006). An Evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe barbadensis* (Miller), *Aloe vera*. *Journal of Environmental Sciences and Helath*, 24(1), 103-154.
- Chinchilla, N., Carrera, C., Duran, A. G., Macias, M., Torres, A. & Macias, F. A. (2013). *Aloe barbadensis* : how a miraculous plant become reality. *Phytochem Rev*, 12, 581-602.
- Coskum, O., Kanter, Korkaz, A. & Oter, S. (2004). *Quercetin, A Flavonoid Antioksidant, Prevent and Protects Streptozotocin Induced Oxidative Stres and Beta Cell Damage in Rat Pancreas*. Turkey: Pharmacological research Academic press.
- Dahlan, M. S. (2014). *Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Dharma, I. G. B. S., Berata, I. K. & Samsuri. (2015). Studi histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus norvergicus*) yang diberi deksametason dan suplementasi vitamin e. *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(3), 257-266.
- Dipa, I. P. A. W., Sudatri, N. W. & Wiratmini, N. I. (2015). Efektivitas ekstrak daun sukun (*Artocarpus communis* forst.) Dalam menurunkan kadar glukosa darah dan mempertahankan jumlah sperma pada tikus (*Rattus norvegicus* L.). *Jurnal Simbiosis*, 3(1), 317- 321.
- Daliamartha, S. (2005). *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*. Bogor: Penebar Swadaya.
- Dewi, M., Indra, W., & Noor, W. (2011). Ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dan ekspresi insulin serta derajat insulitis pankreas tikus sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin. *Media Medika Indonesia*, 45(2), 105-112.
- Erdiansyah, P., Santun, B. R., & Miranti, K. D. (2015). Perbandingan efek hipoglikemik pada ekstrak air dengan ekstrak etanol lidah buaya. *Prosiding Pendidikan Dokter* ISSN: 2460-6570, 593-600.
- Fitri, A., Lestariana, W., & Huriyati, E. (2011). Ekstrak air daun ceplikan (*Ruellia tuberosa* L) berpengaruh terhadap kadar sgot, sgpt dan gambaran histologis hepar tikus DM. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 8(2), 99-105.
- Fatimah, R. N. (2015). Diabetes melitus tipe 2. *Journal Majority*, 4(5), 93-101.
- Grover, J., Yadav, S., & Vats, V. (2002). Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *Journal Ethnopharmacol*, 81, 81-100.
- Gibson, N. E., Iimiawan, M. I. & Trianto, H. F. 2014. efek hepatoprotektor ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera* linn.) terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi parasetamol. Skripsi, Universitas Tanjungpura.
- Jung, U. J., Lee, M. K., Park, Y. B., Jeon, S. M., & Choi, M. S. (2006). Antihyperglycemic and properties of caffeic acid in *db/db* mice. *Journal of Pharmacol and Experiment Therapeutics*, 318(2), 476-483.
- Jian, S., Oran, K., Shenglin, C., Rushad, D., Peter, E., Jae, B. P. & Mark, L. (2002). Membran transport structure function and biogenesis: flavonoid inhibition of svct1 and glut2, intestinal transporters for vitamin C and glucose. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(18), 15252-15260.

- Kementrian Kesehatan. (2014). Waspada diabetes. Situasi dan analisis diabetes. Kementrian Kesehatan RI. *Infodatin*.
- Lusia, O. R. K. S. (2006). Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 3(1).
- Moniruzzaman, M., Rokeya, B., Ahmed, S., Bhowmik, A., Khalil, M. I. & Gan, S. H. (2012). In vitro antioxidant effects of *Aloe barbadensis* miller extracts and the potential role of these extracts as antidiabetic and antilipidemic agents on streptozotocin-induced type 2 diabetic model rats. *Molecules*, 17, 12851-12867.
- Muhtadi, Haryoto, Sujono, T. A., Indaryudha, P. & Suhendi, A. (2013). Pengaruh potensi ekstrak kulit buah rambutan sebagai bahan herbal antihipercolesterol. *Biomedika*, 5(2), 22-25.
- Narsih, Kumalaningsih, S., Wignyanto & Wijana, S. (2012). Identification of aloin and saponin and chemical composition of volatile constituents from *Aloe vera* L. peel. *Journal of Agricultural Food Technology*, 2(5), 79-84.
- Nugroho, A. E. (2006). Patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. *Biodiversitas*, 7(4), 378-382.
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. M. (2014). Uji efek ekstrak air daun pandan wangi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi tikus diabetes mellitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2(2), 16-27.
- Putri, D. K. S. C., Hermanto, B., & Wardani, T. (2014). Pengaruh pemberian infusum daun salam (*Eugenia polyantha*) terhadap kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Veterinaria Medika*, 7(1), 7-16.
- Rahmawati, G., Rachmawati, F. N. & Winarsih, H. (2014). Aktivitas superoksida dismutase tikus diabetes yang diberi ekstrak batang kapulaga dan glibenklamid. *Scripta Biologica*, 1(3), 19-23.
- Suarsana, I. N., Priosoeryanto, B. P., Bintang, M. & Wresdiyati, T. (2010). Profil glukosa darah dan ultrastruktur sel beta pankreas tikus yang diinduksi senyawa aloksan. *JITV*, 15(2), 118-123.
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Van, H. T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 365(13), 33-46.
- Scalbert, A., Johnson, I. T., Saltmarsh, M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. *American Journal of Clinical & Nutrition*, 81, 215S–217S.
- Suryani, N., Endang, T. & Aulanni'am. (2013). Pengaruh ekstrak metanol biji mahoni terhadap peningkatan kadar insulin, penurunan ekspresi TNF- $\alpha$  dan perbaikan jaringan pankreas tikus diabetes. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(3), 137-145.
- Tedgui, A. & Mallat, Z. (2006). Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*, 86(2), 515-581.
- Widowati, W. (2008). Potensi antioksidan sebagai antidiabetes. *JKM*, 1-10.
- Yuza, F., Wahyudi, I. A. & Iarnani, S. (2014). Efek pemberian ekstrak lidah buaya (*Aloe barbadensis* Miller) pada soket gigi terhadap kepadatan serabut kolagen pasca ekstraksi gigi marmut (*Cavia porcellus*). *Majalah Kedokteran Gigi*, 21(2), 127-135.